ITEM 326 : CADRE RÉGLEMENTAIRE DU MÉDICAMENT

RÉGULATION DU MÉDICAMENT

DEFINITIONS	**AMM**	= Médicament qui, « après vérification des renseignements et documents soumis, a démontré de façon adéquate ou suffisante la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament à usage humain ».	
	***Common Technical Document* (CTD)**	= Format commun de dossier servant à la soumission des demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de médicament en Europe, en Amérique du Nord et au Japon : **données de qualité pharmaceutique, précliniques** et **cliniques.**	
		Qualité pharmaceutique	= Composition du médicament, méthode de préparation, contrôle des matières premières et des produits intermédiaires, contrôle du produit fini, mesures de stabilité, résultats de biodisponibilité et de bioéquivalence.
		Données précliniques	= Obtenues sur des cultures de cellules, chez l'animal et *in vitro* : - Étude de toxicité par administration unique et réitérée. - Étude des effets sur la reproduction, la toxicité embryo-fœtale et périnatale. - Évaluation du potentiel mutagène et cancérogène. - Tolérance locale. - Données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie animale.
		Pharmacologie clinique	- Pharmacodynamie : relation dose-effet, justification de la posologie et des conditions d'administration ± mécanisme d'action si possible. - Pharmacocinétique. - Études d'interaction avec la nourriture et d'autres médicaments. - Étude en population particulière : enfant, insuffisant rénal, polymorphisme…
		Expérience clinique	= Données des essais cliniques de phase III et après commercialisation. - Présente séparément les données d'efficacité et de sécurité. → Toutes les données, publiées ou non, doivent être présentée.
AGENCES EUROPEENNE ET FRANÇAISE	***European Medicines Agency* (EMA)**	= Agence décentralisée de l'UE située à **Amsterdam**, créée en 1995 : 4500 experts. - Organisés en 7 comités, dont : . **CHMP** *(Committee for Medicinal Products for Human use).* . **PRAC** (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). - Évaluation des demandes d'AMM faites selon la procédure centralisée. - Évaluation selon des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée. - Arbitrage en cas de désaccord entre les États membres sur la demande d'AMM ou d'alerte sanitaire déclenchée par un État membre.	
	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)	= Établissement public sous tutelle du ministère chargé de la santé, financé par subvention de l'État : prend la suite de l'Afssaps depuis 2011. - Missions : • Offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients. • Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle : depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après mise sur le marché. → Concerne : **médicaments**, **produits biologiques** (dérivés du sang, produits de thérapie cellulaire et génique), **dispositifs médicaux thérapeutiques**, de **diagnostic** et **autres**, **produits cosmétiques** et **tatouage**, **biocides** et **produits diététiques** destinés à des fins médicales spéciales.	
		Activités	- Évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques. - Pharmacovigilance. - Inspection des établissements et des essais cliniques. - Contrôle des laboratoires et des produits présents sur le marché.
		Compétences	= Prend des décisions sanitaires pour le compte de l'État et de l'UE : **- Octroi, retrait** ou **suspension d'AMM.** **- Autorisation d'essais cliniques.** **- Contrôle de la publicité** des produits de santé.
	Autres agences françaises	**- HAS** : évaluation médicale et économique par la **Commission de Transparence** (SMR et ASMR). **- Comité économique des produits de santé (CEPS)** : fixe les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel prise en charge par l'assurance maladie obligatoire. **- Union nationale des caisses de l'assurance maladie (UNCAM)** : définit le champ des prestations admises au remboursement et fixe le taux de remboursement. **- Ministère chargé de la santé et de la sécurité sociale** : décision finale d'AMM française et d'inscription d'un produit de santé au remboursement.	
PROCEDURE D' AMM	Procédure française	- L'ANSM évalue les demandes d'AMM selon des critères de **qualité**, **sécurité** et **efficacité**. Le nouveau produit doit avoir un rapport bénéfice/risque au moins égal à celui des produits déjà commercialisés. Après cette évaluation, le dossier passe en commission, qui donne soit un avis **favorable**, soit demande des **informations complémentaires**, soit rend un avis **défavorable**. - À l'issue de la procédure : conditions de l'AMM inscrites dans le **Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)** suivant un schéma européen.	
	Procédure européenne	**Procédure centralisée**	= Obligatoire pour les produits de biotechnologies, les nouveaux produits dans certaines indications (diabète…) et éventuellement les produits innovants.

<table>
<tr><td rowspan="4">PLAN EUROPEEN DE RCP</td><td rowspan="4"></td><td></td><td>- Le CHMP désigne 2 états comme rapporteur et co-rapporteur (reporting member state = RMS), les autres pays sont les pays concernés (concerned member state = CMS).
- Rédaction d’un rapport d’évaluation par les experts des 2 RMS.
- Présentation du rapport auprès des CMS, accompagné des principaux éléments du CTD : les CMS approuvent le rapport ou émettent des objections majeures (qui doivent être résolues pour permettre l’AMM) ou d’autres remarques.
- 2 documents à l’issue : RCP et EPAR (European Public Assessment Report).
- Durée : 300 jours maximum (± 2 arrêts d’horloge).
→ Une fois validée par la Commission européenne, l’AMM s’impose à tous les pays de l’UE.</td></tr>
<tr><td>Procédure de reconnaissance mutuelle</td><td>= Concerne des médicaments déjà autorisés dans un moins un pays de l’UE, pour lesquels le titulaire de l’AMM ou un état membre désire étendre l’AMM aux autres pays.
- Demande portée par un seul RMS.
- Les CMS examinent la demande et peuvent se retirer en cours de procédure.
→ Une fois décidée, l’AMM ne s’impose qu’aux CMS.</td></tr>
<tr><td>Procédure décentralisée</td><td>= Déclenchée par un industriel : demande concernant un médicament non encore commercialisé en UE, ne passant pas par la procédure centralisée.
- Procédure nationale.
- En cas de succès : l’AMM ne s’impose qu’aux CMS.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Toutes les variations effectuées sur un médicament enregistré sont examinées selon la procédure initiale.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">Le RCP est la carte d’identité du médicament. Il obéit à un plan européen :
1 : Dénomination du médicament (nom commercial).
2 : Composition qualitative et quantitative.
3 : Forme pharmaceutique.
4 : Données cliniques = indication, posologie, mode d’administration, CI, mises en garde et précautions d’emploi, interactions, grossesse/allaitement, aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, EI, surdosage.
5 : Propriétés pharmacologiques : pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, données de sécurité précliniques.
6 : Données pharmaceutiques : excipients, incompatibilité, durée de conservation, précautions particulières de conservation, précautions particulières d’élimination.
7 : Titulaire de l’AMM.
8 : Numéros d’AMM.
9 : Date de 1re autorisation/de renouvellement de l’autorisation.
10 : Date de mise à jour du texte.
D’une manière générale, le non-respect des préconisations de l’ensemble des « données cliniques » (partie 4) peut engager al responsabilité juridique du prescripteur.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">REEVALUATION</td><td>Réévaluation systématique</td><td colspan="2">= L’AMM initiale n’est valable que 5 ans et doit être renouvelée dans les 5 ans
- Réévaluation du rapport bénéfice/risque : Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)</td></tr>
<tr><td>Réévaluation à la demande</td><td colspan="2">= En cas de signal de sécurité sur le médicament.
- Au niveau européen : réévaluation par l’autorité compétente d’un état membre.
- Au niveau français : réévaluation par l’ANSM ± modification, suspension ou retrait d’AMM.
→ Si le médicament est commercialisé dans au moins un autre pays de l’UE : réévaluation au sein de l’EMA par le PRAC et le CHMP, dont les décisions s’imposent aux états membres.
- Mesures d’accompagnement :
• Plan de gestion des risques = PGR : a pour objectif de détecter les nouveaux risques (pharmacovigilance et études spécifiques).
• Études après commercialisation : Études d’utilisation, Études de sécurité post-AMM, Études d’efficacité.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">CAS PARTICULIERS</td><td>Générique</td><td colspan="2">= De même composition qualitative et quantitative en principes actifs, de même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec une spécialité de référence est démontrée : i la concentration du générique dans le sang (Cmax, AUC) est proche (intervalle de 80-125 %) de celle du médicament original. Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, l’intervalle est réduit (90-111 %).
- AMM simplifiée après études de biodisponibilités appropriées et demande par un dossier complet.
→ Pour les formes injectables ou les médicaments à action locale (pommade…) : les études de bioéquivalence ne sont pas requises.
→ En cas de modification chimique (sels, esters, éthers, isomères, mélanges d’isomères, complexes ou dérivés) d’un principe actif : évalués comme de même composition qualitative en principe actif, sauf s’ils présentent des propriétés sensiblement différentes de sécurité ou d’efficacité.</td></tr>
<tr><td>Biosimilaire</td><td colspan="2">= Médicaments biologiques, produits à partir d’une cellule ou d’un organisme vivant ou dérivés (anticorps monoclonaux, toxine botulique…) : ne peut être considéré comme un générique.
- Nécessite une AMM sur la base de données de qualité, sécurité et efficacité clinique, comparativement au médicament biologique de référence.</td></tr>
</table>

REMBOURSEMENT DU MÉDICAMENT

PRINCIPES	Prise en charge du coût des médicaments par la collectivité nationale		L'obtention d'une AMM d'un médicament n'est pas synonyme de remboursement : - Demande de remboursement à la HAS : évaluation par la **Commission de Transparence (CT).** - Transmission de l'avis rendu par la CT au **Comité économique des produits de santé (CEPS)** et à l'**Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM).** - Décision finale d'inscription au remboursement par les **ministres chargés de la santé.**
	Fixation du prix des médicaments		= Intervient après l'évaluation de la prise en charge par la collectivité de la HAS. - Prix d'un médicament « remboursable » : fixé par convention entre la firme et le CEPS. - Prix d'un médicament « non remboursable » : déterminé librement par les pharmaciens d'officine. - Si l'entreprise ne demande pas le remboursement d'un médicament, celui-ci ne sera pas remboursé et son prix sera libre. Les patients devront alors payer entièrement le médicament. Cette situation est rare en France, car les médicaments les plus utilisés sont généralement remboursés par l'Assurance Maladie.
ACTEURS	**Commission de Transparence de la HAS**		= Instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie ± évaluateurs externes si besoin. - Évaluation des médicaments ayant obtenu l'AMM si la firme demande une inscription sur la liste des médicaments remboursables. - Avis : **SMR** (Service médical rendu) et **ASMR** (Amélioration du service médical rendu). - Publication d'une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.
	Union nationale des caisses de l'assurance maladie (UNCAM)		= Regroupe les 3 principaux régimes d'assurance maladie : **régime général, régime agricole.** (RSA) et **régime social des indépendants** (RSI). - Définit le champ des prestations admises au remboursement. - Fixe le taux de prise en charge des soins. - Décision du montant des taux de remboursement en s'appuyant sur le SMR attribué par la CT.
	Comité économique des produits de santé (CEPS)		= Organisme interministériel : placé sous le ministère de l'Économie et des Finances, le ministère des Affaires sociales et de la Santé et du ministère du Redressement productif. - Fixe les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'Assurance Maladie obligatoire.
	Ministère chargé de la santé		**- Décision finale d'inscription d'un médicament au remboursement.** - Publié au **Journal Officiel.**
PROCESSUS	Évaluation scientifique par la HAS		- Avis scientifique évaluant le SMR et l'ASMR du médicament, rédigé par la **Commission de Transparence**, selon le dossier déposé par la firme et les données scientifiques. Évaluer **<u>après</u>** obtention de l'AMM. - Le SMR et l'ASMR répondent à 2 questions : • Le médicament est-il utile au point d'être remboursé ? • Apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements déjà existants ?
		Service Médical Rendu (SMR)	- Le SMR donne des informations scientifiques et médicales à l'Assurance Maladie et au ministère pour **décider si un médicament doit être remboursé ou non.** = **4 niveaux** de SMR : **I** = important, **II** =modéré, **III** = faible ou **IV** = insuffisant : correspondant chacun à un niveau de remboursement, selon 5 facteurs : • **Rapport bénéfice/risque** estimé dans les essais thérapeutiques. • **Gravité de la maladie** : morbidité, mortalité, handicap. • **Nature du traitement** : curatif, préventif, substitutif, symptomatique, diagnostique. • **Place dans la stratégie thérapeutique** et **existence d'alternatives** : traitement de 1re intention ou de recours, utilisation seule ou en association. • **Impact sur la santé publique** : amélioration de la santé de la population, réduction du nombre et de la durée d'hospitalisations, moindre surveillance.
		Amélioration du SMR (ASMR)	L'ASMR mesure le progrès qu'un médicament apporte pour une maladie donnée, en comparaison avec les traitements déjà disponibles. = **5 niveaux** d'ASMR : **I** = majeur, **II** = important, **III** = modéré, **IV** = faible ou **V** = insuffisant, servant à fixer le prix de vente du médicament. - Selon la **valeur ajoutée** du médicament en termes d'efficacité et/ou de tolérance, par rapport aux produits présents sur le marché.
	Fixation du prix et du taux de remboursement		Selon l'avis définitif de la Commission de Transparence, comportant le SMR et l'ASMR.
		Fixation du taux de remboursement par l'UNCAM	= Définit le taux de remboursement sur la base du SMR et de la gravité de l'affection concernée : habituellement. **- SMR important** : taux de remboursement = **65 % voir 100 % (VIH).** **- SMR modéré** : taux de remboursement = **30 %.** **- SMR faible** : taux de remboursement = **15 %.** **- SMR insuffisant** : **avis défavorable au remboursement.**
		Fixation du prix par le CEPS	= Définit le prix, de préférence en accord avec la firme commercialisant le médicament, sur la base de l'ASMR, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger.
	Ré- évaluation		= Régulière, généralement tous les **5 ans**, pour réinscription sur la liste des médicaments remboursables. - Selon les nouveaux éléments fournis par la firme sur les études observationnelles en post-AMM.

MODALITÉS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE	= Concerne les médicaments pouvant être achetés librement en pharmacie ou en automédication. - **En accès libre** : non remboursé, prix fixé par le pharmacien. - **Délivrés par le pharmacien à la demande du patient** : possible prescription médicale ± remboursement par la Sécurité sociale si délivré sur prescription. → La quantité délivrée lors d'un seul achat est limitée.

PRESCRIPTION MEDICALE OBLIGATOIRE

= Concerne les médicaments nécessitant une prescription sur ordonnance pour être délivrés.
- Par un professionnel de santé habilité à prescrire :
  - **Médecin,** y compris les internes lorsqu'ils agissent par délégation, disposent d'un large droit de prescription. Ce droit peut être restreint pour certains médicaments, notamment ceux dont la prescription est réservée à des spécialistes ou à des praticiens exerçant à l'hôpital.
  - **Chirurgien-dentiste,** produits et prestations nécessaires à l'exercice de l'art dentaire.

± Dans certaines limites :
- **Sages-femmes,** aux femmes et nouveau-nés – dans les limites d'une liste restrictive de médicaments fixée.
- Par arrêté du ministre chargé de la santé.
- **Directeurs de laboratoire d'analyse de biologie médicale.**

Depuis le 1er janvier 2015, **tous les médicaments doivent être prescrits** en **dénomination commune internationale** [DCI].

Ordonnance	Mentions obligatoires	- **Identification complète du prescripteur** : nom, qualification, n° d'identification… - **Nom, prénom, âge** et **sexe du patient** ± **poids** et **taille.** - **Date de rédaction de l'ordonnance.** - **DCI** ± **marque** ou **nom du fabricant** ou **nom de la spécialité**, ou **nom commercial du médicament (nom de fantaisie).** - **Dosage** et **forme pharmaceutique.** - **Posologie** et **mode d'emploi** ± formule détaillée si préparation. - **Durée du traitement** ou **nombres d'unités de conditionnement.** - **Nombre de renouvellements de la prescription** si nécessaire. - **Mention « non remboursable »** en cas de prescription hors indication thérapeutique remboursable. - **Signature du prescripteur.**
	Durée de validité	- Durée limite de **12 mois** de traitement. - **Renouvelable** par période maximale : • De **1 mois** dans le cas général. • De **3 mois** pour certains médicaments. • Voire **6 mois** : **contraceptif oral**… → L'ordonnance est **caduque** si non exécutée dans les **3 mois** suivant sa réalisation.
	Support de prescription	- **Manuscrite** ou **informatisée.** - **En double exemplaire** : • Original pour le patient. • Duplicata pour sa caisse d'Assurance maladie. - Particulières : • **Ordonnance bizone** : pour les prescriptions en ALD. • **Ordonnance de médicament** ou de **produit** ou **prestation d'exception :** pour les médicaments d'exception. • **Ordonnance sécurisée** : pour les stupéfiants et produits apparentés.
Modalités de délivrance	Professionnels habilités à la délivrance	- La **dispensation** est l'acte par lequel le pharmacien délivre un médicament. - En ville, c'est le pharmacien d'officine qui s'en charge pour les patients non hospitalisés. - À l'hôpital, c'est la **pharmacie à usage intérieur (PUI**) qui dispense les médicaments pour les patients hospitalisés. - Certaines PUI, autorisées par les ARS, peuvent aussi délivrer certains médicaments à des patients non hospitalisés : on parle alors de **rétrocession**. La liste de ces médicaments est fixée par l'État et publiée au Journal officiel.
Règles spécifiques de prescription	**Médicaments de liste II**	= AINS… - **Automatiquement renouvelable** (en l'absence de mention d'une limitation de durée ou de limitation de renouvellement) : valable pendant toute la durée de l'ordonnance.
	Médicaments de liste I	= Corticoïdes systémiques… - **Non renouvelable** en-dehors d'une mention spécifique (« à renouveler pendant x mois » ou « à renouveler x fois »).
	Stupéfiants	= Morphine… - Prescription sur **ordonnance sécurisée** : imprimée sur papier filigrané, comportant un cadre indiquant le nombre de produits prescrits. - **Écrit en toutes lettres** : • Dosage. • Nombre d'unités par prise. • Nombre de prises. • Date.

			- Durée de prescription limitée : 28 jours (dans le cas général), 14 jours ou 7 jours. **- Renouvellement interdit** : nécessité d'une nouvelle ordonnance. **- Chevauchement de 2 ordonnances interdit** : mentionner « en complément de l'ordonnance précédente » si rédaction avant la fin de durée couverte par l'ancienne ordonnance. **- Dispensation fractionnée** par périodes de 7 ou 14 jours ou en une fois (selon mention). **- Délai de carence de 3 jours** : après un délai de 3 jours, la pharmacie déconditionne le produit et ne dispense que la quantité restante jusqu'à la fin de prescription.
CONTEXTES PARTICULIERS	**Prescription restreinte**		**- Médicaments classés en réserve hospitalière** : ne peut être prescrit, délivré et administré que dans un établissement hospitalier. **- Médicament à prescription hospitalière** : ne peut être prescrit que dans un établissement hospitalier, mais peut être délivré en ville. **- Médicament à prescription initiale hospitalière** : la 1re prescription ne peut être faite que dans un établissement hospitalier, mais l'ordonnance peut être renouvelée en ville. **- Médicament à prescription réservée à des médecins spécialistes** (à l'hôpital ou en ville) : la prescription initiale ou toutes les prescriptions (selon le médicament) doivent être faites par un médecin spécialiste autorisé.
	Médicament sous surveillance particulière		= Nécessite la réalisation de certains examens (détaillés dans le RCP). - Pour certains médicaments : le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance que les examens ont été effectués et à quelle date. - Pour certains médicaments : le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance que le patient a été informé des risques et mesures prises pour éviter tout ou partie des risques. → Exemple = **isotrétinoïne** : mention « à apposer dans le carnet-patiente » pour les femmes en âge de procréer.
	Médicaments d'exception		= Médicaments particulièrement coûteux, d'indication précise : prise en charge seulement si prescrit dans le respect des indications prévues par la **Fiche d'Information Thérapeutique (FIT)** produite par la HAS. - Sur une **ordonnance de médicament ou de produit et prestation d'exception.** - Préciser, si besoin, la prescription dans le cadre d'une ALD sur l'ordonnance d'exception. - Si la prescription est faite pour une indication non prévue par la FIT : sur ordonnance habituelle avec mention « NR », informer le patient du non remboursement.
	Préparation magistrale ou officinale		→ De plus en plus rarement prescrit, encadré. - Nécessite la mention manuscrite « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ».
PRESCRIPTION EN DEHORS DU CADRE DE L' AMM	**Accès précoce et compassionnel**		- Certains médicaments innovants peuvent être accessibles avant leur autorisation officielle (AMM) grâce à deux dispositifs. - L'assurance maladie prend en charge 100 % du coût dès l'autorisation.
		Accès précoce (AP)	Concerne des médicaments destinés à être commercialisés, répondant à un besoin médical non couvert, disponibles avant leur AMM.
		Accès compassionnel (AC)	Réservé à des médicaments non destinés à être commercialisés dans cette indication, mais utiles pour des maladies rares ou en dernier recours.
	Prescription hors AMM		= Médicament prescrit dans une indication non conforme à l'AMM, en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (AMM ou ATU). - Nécessité d'informer le patient sur la prescription non conforme à l'AMM, l'absence d'alternative, les bénéfices et risques et les conditions de prise en charge par l'AM. - Ordonnance avec mention **« prescription hors AMM ».** - Prescription sous la responsabilité du prescripteur, motivée dans le dossier médical du patient.
GENERIQUES/BIOSIMILAIRES	**Générique**		- Nécessité d'une **AMM <u>simplifiée</u>** délivrée par l'ANSM. - Basée sur un dossier pharmaceutique et une étude de **bioéquivalence**, prouvant que le générique a un comportement similaire au médicament d'origine (bioéquivalence pour des concentrations sanguines entre 80 % et 125 %). Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, l'intervalle est plus strict (90 % à 111 %). - Le pharmacien peut délivrer un générique en prenant en compte les excipients. - Lors d'une substitution, le prescripteur ou le pharmacien doit faire attention aux excipients à effet notoire. Si le médicament initial n'en contient pas, il faut choisir un générique sans excipient à effet notoire. S'il en contient, il faut choisir un générique avec le même excipient ou sans excipient à effet notoire. - Le médecin conserve un **droit de veto** avec la mention « **non substituable** » et en cas : • Médicaments à marge thérapeutique étroite (**MTE**). • Chez l'enfant de moins de 6 ans si galénique différente (**EFG**). • Contre-indication formelle à un excipient d'un générique (**CIF**). - Le patient peut refuser un générique et dans ce cas le remboursement se fait sur **la base du prix du générique** (<u>et non de la spécialité princeps</u>).
	Bio-similaire		- Un médicament biosimilaire est un médicament produit à partir d'une **source biologique** (comme une protéine ou une cellule). - Similaire en composition et en forme à un médicament biologique déjà autorisé. - Du fait de sa complexité, il ne remplit pas les conditions d'un générique.

		- Autorisation : un biosimilaire doit prouver, par des études supplémentaires, qu'il a une efficacité, une sécurité et un mode d'action comparables au médicament de référence. - L'immunogénicité (risque de réaction immunitaire) doit être évaluée. - S'il démontre son efficacité et sa sécurité dans une indication précise, il peut ensuite être autorisé pour d'autres indications du médicament de référence, par extrapolation. - Substitution possible : • Seulement si **l'indication concernée est partagée** par le médicament biologique et le biosimilaire. • Uniquement à **l'initiation** du traitement. → Lorsque le traitement par biothérapie a déjà été débuté, l'ANSM recommande de changer le moins possible le médicament.

RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE ET BÉNÉFICE NET

DEFINITION	- Un médicament peut obtenir une AMM si, pour une indication donnée, ses bénéfices sont jugés supérieurs à ses risques : **rapport bénéfice/risque** +++. **- <u>Objectif thérapeutique</u>** = Se définit en fonction de l'objectif thérapeutique **directement perçu par le patient** (symptôme, état de santé**,** capacité fonctionnelle, décès) ou en termes de **Santé Publique** (diminution du risque), <u>et non pas par la simple diminution d'un signe biologique (CRP) ou clinique</u>. - Ne se définit que par rapport à une **référence** : • Relatif : RR, RAR, HZ, OR. • Absolu : DR, NNT.
ÉVALUATION ET REEVALUATION PERMANENTE DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE	- Le rapport bénéfice/risque est d'abord **évalué à partir des essais cliniques**, mais sur un **<u>nombre limité</u>** de patients. - Il doit donc être **régulièrement réévalué après l'AMM**, car il peut évoluer avec le temps et les nouvelles données. - Cela peut conduire à **modifier, suspendre ou retirer l'AMM**.
VARIATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE	= Variation selon : - **Durée** de traitement, **indication, condition d'utilisation, temps, population.**
ESTIMATION A L'ECHELLE POPULATIONNELLE OU INDIVIDUELLE	L'évaluation du rapport bénéfice/risque intervient à plusieurs niveaux : – Pour les industriels : décider de poursuivre ou non le développement. – Pour les autorités : accorder ou refuser l'AMM. – Pour le comité économique : fixer le prix et le remboursement. – Pour le médecin et le patient : choisir le traitement adapté. Elle est globale (à l'échelle de la population) sauf pour le médecin et le patient, où elle est individualisée.

TENIR COMPTE DE LA SITUATION INDIVIDUELLE DU PATIENT POUR AJUSTER LE RAPPORT BENEFICE/RISQUE EN VUE DE LA PRESCRIPTION

- La prescription d'un médicament doit être **adaptée** à chaque patient.
- Elle nécessite de connaître les **propriétés du médicament** (absorption, effet…) et de les confronter aux **caractéristiques du patient**, comme son âge, son poids et la fonction de ses organes (reins, foie).
- Cette évaluation doit être faite **avant** chaque nouvelle prescription ou renouvellement, et **poursuivie** tout au long du traitement pour **ajuster le rapport bénéfice/risque**.

ÉVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE	Avant de prescrire un médicament, il faut **évaluer le patient** en tenant compte de : - Son **âge, poids et origine** (qui peuvent influencer l'effet du médicament). - Ses **antécédents médicaux** (comme des allergies ou maladies). - Ses **fonctions rénale et hépatique.** - Ses **traitements** en cours (prescrits ou en automédication), pour éviter les interactions.
OBJECTIF THERAPEUTIQUE	Le médecin doit définir un **objectif thérapeutique** avec le patient, basé sur des éléments concrets : - En **curatif**, une amélioration mesurable ou ressentie de l'état de santé. - En **préventif**, une réduction du risque selon les données de santé publique.
RAPPORT BENEFICE/RISQUE INDIVIDUEL	- Le prescripteur doit **évaluer les bénéfices et les risques** du traitement selon les données scientifiques, notamment les essais cliniques de phase III et IV. - Ce rapport **évolue avec le temps** et doit être **régulièrement réévalué**, en tenant compte des caractéristiques propres à chaque patient.
CHOIX DU TRAITEMENT	Doit **être adapté** à **chaque patient** et reposer sur : **- L'AMM** du médicament (la prescription hors-AMM reste exceptionnelle et encadrée). - Le **niveau de preuve** de son efficacité (préférence pour le plus documenté). **- L'évaluation du patient**, **l'objectif** thérapeutique et le **rapport bénéfice/risque individuel**.
ÉVALUATION DU TRAITEMENT	Après la prescription, un suivi du traitement est nécessaire et doit être régulier. Le prescripteur évalue : **- L'efficacité** du traitement par rapport à l'objectif fixé. - La **sécurité**, en surveillant les **effets indésirables.** - Les **paramètres cliniques, biologiques ou pharmacologiques** selon le médicament. Ces éléments permettent de **réajuster ou d'arrêter** le traitement si nécessaire.

ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS

EN VILLE	- Dispensation : **Pharmacien.** - Administration : Souvent le **patient** lui-même.
EN ETABLISSEMENT	- Dispensation hospitalière : **Pharmacien.** - Administration hospitalière : **Infirmière.** 1. **Préparation** des médicaments. 2. **Distribution** au patient. 3. **Vérification** de la prise.

RÔLE DES PROFESSIONNELS IMPLIQUÉS DANS L'EXÉCUTION D'UNE PRESCRIPTION

ROLE DES PHARMACIENS	**Validité de la prescription**	Quand une ordonnance est présentée, le **pharmacien doit vérifier plusieurs éléments** : - La date. - Le type d'ordonnance. - La posologie et la durée du traitement. - La qualification du prescripteur. - Et si des examens médicaux sont nécessaires avant la délivrance du médicament.
	Analyse pharmaceutique	- Repérer d'éventuelles **interactions** entre médicaments. - Vérifier si le **médicament est adapté** au patient et aux recommandations. **Si besoin, refuser** de le délivrer pour protéger la santé du patient.
	Respect de la prescription	**- Article L.5125-23 du CSP**, *« le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit, ou ayant une dénomination commune différente de la dénomination commune prescrite, qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient. »* - Le pharmacien ne peut changer un médicament sans l'accord du médecin, **sauf en cas d'urgence**, auquel cas il doit le prévenir rapidement. **- Générique** : Depuis 1999, le pharmacien **peut remplacer un médicament par un générique** du même groupe, afin de réduire les coûts pour l'Assurance maladie.
ROLE DES INFIRMIERS	**Respect de la prescription**	**Article R4312-42 du CSP** *: l'infirmier **applique et respecte la prescription médicale** qui, sauf urgence, est écrite, quantitative et qualitative, datée et signée. Il demande au prescripteur un **complément d'information** chaque fois qu'il le juge utile, notamment s'il estime être insuffisamment éclairé. Si l'infirmier a un **doute** sur la prescription, il la vérifie auprès de son auteur ou, en cas d'impossibilité, auprès d'un autre membre de la profession concernée. En cas d'impossibilité de vérification et de risques manifestes et imminents pour la santé du patient, il adopte, en vertu de ses compétences propres, **l'attitude qui permet de préserver au mieux la santé du patient**, et ne fait prendre à ce dernier aucun risque injustifié.*
	Cas de l'hôpital	- À l'hôpital, les infirmiers interviennent systématiquement après validation du pharmacien pour appliquer les prescriptions médicales, quels que soient les médicaments. - En ville, ils interviennent surtout après la prescription, et principalement pour certains traitements comme les injections. - En général, à l'hôpital, les actes liés aux médicaments sont des actes délégués, c'est-à-dire qu'ils nécessitent une prescription médicale.
RESPONSABILITE DES ACTEURS EN AVAL DE LA PRESCRIPTION		- L'exécution d'une prescription engage la **responsabilité des professionnels** qui l'appliquent, pas seulement celle du médecin. **- En cas d'erreur** (posologie, indication, nom du médicament), les tribunaux peuvent sanctionner à la fois le **prescripteur** et le **pharmacien** ou **l'infirmier**, au civil, au pénal ou de manière disciplinaire via leur ordre professionnel.

DÉVELOPPEMENT PROFESSIONNEL CONTINU (DPC)

Selon le Code de déontologie médicale – article R4127-11 du CSP – : *« tout médecin entretient et perfectionne ses connaissances dans le respect de son obligation de développement professionnel continu ». Cette obligation du développement professionnel continu [DPC] concerne tous les médecins inscrits à l'Ordre des médecins.*

OBJECTIFS DU DPC	**Article L4021-1 du CSP** : *« le développement professionnel continu a pour objectifs le maintien et l'actualisation des connaissances et des compétences ainsi que l'amélioration des pratiques. Il constitue une obligation pour les professionnels de santé ».*
MODALITES DE DPC	L'obligation de développement professionnel continu (DPC) pour les médecins évolue régulièrement. Pour la période 2020 à 2022, elle peut être remplie de trois façons : - Suivre un **parcours libre.** - Suivre un **parcours recommandé** par les conseils nationaux professionnels. - S'engager dans une **démarche d'accréditation**.